Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi Olguları: Göçmen Kuşların Rolü

Crimean-Congo Haemorrhagic Fever and the Role of the Migrating Birds

Esma Kepenek-Kurt[1], Bahar Kandemir[1], İbrahim Erayman[1], Rukiyye Bulut[2], Mehmet Bitirgen[1]

[1]Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye
[2]Gümüşhane Devlet Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Gümüşhane, Türkiye

Özet

Amaç: Bu çalışmada kliniğimizde Kırım-Kongo kanamalı ateşi (KKKA) tanısıyla izlenen hastaların incelenmesi amaçlanmıştır.
Yöntemler: 2009-2018 arasında KKKA tanısıyla izlenen 12 hastanın klinik özellikleri, laboratuvar bulguları ve tedavileri retrospektif olarak incelenmiştir.
Bulgular: Hastaların yaş ortalaması 37.6±13.7 (17-59 arası), 5 (%42)'si kadın, 7 (%58)'i erkekti. Hastaların tümünde kırsal bölge ziyareti vardı. En sık başvuru şikayetleri olarak 10 (%83) hastada ateş ve 6 (%50) hastada halsizlik saptandı. Hastaların 11 (%92)'i Konya ve çevresinden, 1 (%8)'i KKKA'nın endemik olduğu Gümüşhane'den gelmişti. 10 (%83) hastada kene teması saptandı. On hastanın tanısı, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemiyle KKKA virusu (CCHFV) RNA pozitifliği gösterilerek; PCR-negatif olan 2 hastada ise ELISA yöntemiyle anti-CCHFV IgM antikorları pozitif bulunarak konuldu. Dört hastaya kanama nedeniyle kan ve kan ürünleri replasmanı yapıldı; 5 hastaya oral ribavirin verildi. On bir olguda şifa sağlanırken bir hasta kaybedildi. Hastanemizde herhangi bir nozokomiyal bulaşma görülmedi.
Sonuçlar: KKKA'nın önlenmesinde, kişisel korunma önlemlerine özen gösterilmesi ve kene sayısının azaltılması sağlanmalıdır. Özellikle kırsal kesimde yaşayan vatandaşlara ve sağlık personeline KKKA bulaşma yolları, korunma yöntemleri ve kenelerle ilgili eğitim verilmelidir. Konya'nın Beyşehir ilçesinde yer alan Beyşehir gölü, göçmen kuşların göç yolları üzerinde olduğundan, bölge insanının KKKA açısından risk altında olduğu dikkate alınmalıdır. Ateş ve halsizliği olan, trombositopeni ve karaciğer enzimlerinde yükselme tespit edilen hastaların ayırıcı tanısında mutlaka KKKA da düşünülmelidir.
Klimik Dergisi 2019; 32(3): 292-7.

Anahtar Sözcükler: Kırım-Kongo kanamalı ateş virusu, epidemiyoloji.

Abstract

Objective: We aimed to analyse patients with Crimean-Congo haemorrhagic fever (CCHF) followed in our clinic.
Methods: Clinical features, laboratory findings and treatments of 12 patients with CCHF followed between 2009 and 2018 were analysed retrospectively.
Results: Mean age of the patients was 37.6±13.7 (ranges 17-59); 5 (42%) were female and 7 (58%) were male. All had a history of visit to the rural areas. Fever in 10 (83%) and fatigue in 6 (50%) patients were the most common symptoms. 11 (92%) patients were from Konya and its surroundings, and 1 (8%) from Gümüşhane, endemic for CCHF. Tick exposure was detected in 10 (83%) cases. Diagnosis was made by CCHF virus (CCHFV) RNA positivity by polymerase chain reaction (PCR) in 10 patients, while anti-CCHFV IgM antibodies by enzyme-linked immunosorbent assay were positive in two PCR-negative patients. Four patients received blood and blood products for bleeding and five patients received oral ribavirin. Eleven patients were cured and one died. There was not any nosocomial transmission in our hospital.
Conclusions: In prevention of CCHF, personal protection and prevention from the tick bites should be ensured. Training about transmission routes and prevention methods of CCHF should be provided to health care personnel and persons especially living in rural areas. Because Beyşehir Lake which lies in the Beyşehir province of Konya, is on the migration routes of migratory birds, it should be considered that inhabitants living in the region are at risk for CCHF. CCHF should be considered in the differential diagnosis of patients with fever, fatigue, thrombocytopenia and elevated liver enzymes.
Klimik Dergisi 2019; 32(3): 292-7.

Key Words: Crimean-Congo haemorrhagic fever virus, epidemiology.

ORCID iDs of the authors: E.E.K. 0000-0002-0295-1745; B.K. 0000-0002-9815-8767; İ.E. 0000-0002-7491-2710; R.B. 0000-0002-3155-4036; M.B. 0000-0002-3105-8665

Cite this article as: Kepenek-Kurt E, Kandemir B, Erayman İ, Bulut R, Bitirgen M. [Crimean-Congo haemorrhagic fever and the role of the migrating birds]. *Klimik Derg.* 2019; 32(3): 292-7. Turkish.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence:
Esma Kepenek-Kurt, Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Selçuklu, Konya, Türkiye
E-posta/E-mail: esma_kepenek@hotmail.com

(Geliş / Received: 27 Nisan / April 2019; Kabul / Accepted: 27 Ağustos / August 2019)
DOI: 10.5152/kd.2019.77

Giriş

Kırım-Kongo kanamalı ateşi (KKKA), ateş ve kanama bulgularıyla seyreden, ilk kez 1944-1945 yıllarında Kırım'da Sovyet askerlerinde rastlanan, dünya üzerinde en sık görülen viral kanamalı ateşlerdendir. KKKA, Asya, Ortadoğu, Afrika ve Doğu Avrupa'da endemiktir (1). KKKA virusu (CCHFV), *Bunyaviridae* ailesinin *Nairovirus* cinsinde bulunurken, yakınlarda International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV) tarafından *Bunyavirales* takımının *Nairoviridae* ailesindeki *Orthonairovirus* cinsi içinde yer alması kabul edilmiştir (2). CCHFV, lipid zarflı, tek iplikçikli bir RNA virusudur (3). *Hyalomma* cinsinden infekte kenelerin insanı ısırması sonucunda virus kan dolaşımına geçmekte ve infeksiyon ortaya çıkmaktadır. Etken, infekte kan ya da vücut sıvılarıyla temas yoluyla da bulaşabilmektedir. Hastalık için keçi, koyun, sığır ve yabani hayvanlar rezervuar konumunda iken, keneler hem rezervuar hem de vektör olarak rol almaktadır (1,4-6). İnsanlar, hayvanlarla temas sonrası CCHFV ile infekte olabilmekte fakat virus hayvanlarda hastalığa neden olmamaktadır (1).

Ülkemizde ilk defa 2002 yılında görülmüştür ve olguların çoğu Çankırı, Çorum, Tokat, Yozgat, Sivas, Erzurum ve Amasya'dan bildirilmiştir (4,5). 2002-2017 arasında 10 000'den fazla olgu bildirilmiştir ve ülkemizde ölüm oranı yaklaşık %5'tir (7,8). Sağlık Bakanlığı'nın 2017 verilerine göre Konya'da KKKA insidansı %0.1'dir (8). Bu çalışmada 2009-2018 yılları arasında kliniğimizce KKKA tanısıyla izlenen olguların epidemiyolojik, klinik, laboratuvar bulguları ve tedavilerinin irdelenmesi amaçlanmıştır.

Yöntemler

Çalışma için Necmettin Erbakan Üniversitesi Etik Kurulu'ndan onay alındıktan sonra (Karar no. 2019/1800), 2009-2018 yılları arasında kliniğimizce izlenen 12 KKKA hastası retrospektif olarak değerlendirildi. Hasta bilgilerine hastaların arşivdeki yatış dosyaları ve hastane otomasyon sistemi üzerinden ulaşıldı. Hastaların demografik özellikleri, KKKA için risk faktörleri (kene teması, son 2 hafta içinde kırsal bölge seyahati, KKKA'lı hastayla temas, mesleki temas vb.), polikliniğe başvuru şikayetleri, başvurdukları ve izlendikleri sıradaki hematolojik ve biyokimyasal tetkikleri, kullanılan tanı yöntemi, uygulanan tedavi ve hastaların prognozu kaydedildi. Örnekleri ulusal referans laboratuvarına gönderilen hastaların tanısı, "enzyme linked immunosorbent assay" (ELISA) ile anti-CCHFV IgM veya gerçek zamanlı revers transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ile CCHFV RNA pozitifliğine dayanılarak konuldu. Bulgular sayı ve yüzde (%) olarak belirtildi.

Bulgular

KKKA olgularının yıllara göre dağılımı 2009'da 3, 2011'de 2, 2013- 2017 arasında her yıl 1'er olgu, 2018'de 2 olgu şeklindeydi. Hastaların 11'i hastanede yatarak, 1'i ayaktan izlendi. Hastaların yaş ortalaması 37.6±13.7 (17-59 arası), 5 (%42)'i kadın, 7 (%58)'si erkekti. Tüm olgularda kırsal bölge ziyareti bulunmaktaydı. 10 (%83) olgunun kene teması vardı; iki (%17) olgunun temas durumu bilinmemekteydi. Üç olguda kene sağlık personeli tarafından, 3 olguda hastaların kendileri tarafından çıkarılmışken; hayvancılıkla uğraşan bir 1 hasta hayvandan kene çıkarırken gözüne kan sıçradığını bildirdi. Kene tutunması olan hastalarda, kenenin çıkarılmasıyla hastalık gelişmesi arasında ortalama 4.6±1.4 (1-11 arası) gün vardı. Kene tutunması hikayesi olmayanlar, hastalık semptomları ortaya çıktıktan sonra hastaneye başvurdukları için, bu hastalarda ortalama kuluçka süresi hesaplanamadı. Kene teması hikayesi olan hastalarda ise kenenin ne kadar süre önce tutunduğu ve kaç gündür vücut teması olduğu kesin olarak bilinemediğinden, kuluçka süresinin belirtilen bu sürelerden daha uzun olduğu düşünülmektedir. En sık başvuru şikayetleri olarak 10 (%83) hastada ateş ve altı (%50) hastada halsizlik saptandı. CCHFV PCR-negatif olan 8. ve 11. olgularda ELISA ile anti-CCHFV IgM pozitifliği saptanarak tanı konulurken, diğer 10 hastada tanı PCR ile saptanan CCHFV RNA pozitifliğiyle konuldu. Fibrinojen düzeyi araştırılan altı olgunun (1., 2., 3., 9., 10. ve 12. olgular) değerleri normal sınırlar içindeydi. Hastaların başvurdukları sıradaki şikayetleri Tablo 1'de; epidemiyolojik özellikleri, klinik bulguları, tedavileri ve prognozları Tablo 2'de; başvurdukları sıradaki laboratuvar değerleri Tablo 3'te; izlendikleri sıradaki en düşük veya en yüksek laboratuvar değerleri Tablo 4'te gösterilmiştir.

Hemoptizi şikayetiyle başvuran 9. olgunun karın ve kollarında ekimozlar, ağız içinde mukoza kanamaları vardı. İzlendiği sırada hemoglobin 5.5 gr/dl, trombosit 11 000/µl düzeylerine kadar düşen; aspartat aminotransferaz (AST) 1738 Ü/lt, alanin aminotransferaz (ALT) 548 Ü/lt, laktat dehidrogenaz (LDH) 2950 Ü/lt, protrombin zamanı (PT) 6.9 saniye ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) 65.9 saniye düzeylerine kadar yükselen hastaya, 4 ünite eritrosit süspansiyonu (ES), 1 ünite trombosit süspansiyonu (TS), 6 ünite taze donmuş plazma (TDP) verildi ve plazmaferez yapıldı. İzlenirken epistaksisi de olduğundan, danışılan Kulak Burun ve Boğaz Hastalıkları Kliniği'nin önerileri uygulandı ve burun kanaması geriledi. Karın sol alt kadranda ağrı olduğundan çekilen karın bilgisayarlı tomografisinde sol rektus abdominis kası içinde saptanan hematom spontan olarak geriledi. Başlanan ribavirin tedavisi 10 güne tamamlandı. Sağ bacakta şişlik, kızarıklık, sıcaklık artışı olması üzerine çekilen sağ bacak Doppler ultrasonografisinde akut derin ven trombozu geliştiğinden antikoagülan tedavisi düzenlenerek taburcu edildi.

Genel durum bozukluğu, gastrointestinal sistem (GİS) kanaması ve epistaksis nedeniyle hastanemize getirilen 10. olgu yapılan müdahalelere karşın kaybedildi. Yoğun Bakım Ünitesi (YBÜ)'nde sepsis veya KKKA ön tanılarıyla izlenen hasta, meropenem ve teikoplanin antibiyoterapisinin 3. gü-

Tablo 1. Hastaların Başvurdukları Sıradaki Şikayetleri

Şikayet	Sayı	(%)
Ateş	10	(83)
Halsizlik	6	(50)
Bulantı / kusma	5	(42)
Baş ağrısı	5	(42)
İshal	3	(25)
Boğaz ağrısı	3	(25)
Karın ağrısı	2	(17)

Tablo 2. Hastaların Epidemiyolojik Özellikleri, Klinik Bulguları, Tedavileri ve Prognozları

Olgu No.	Ay	Yaş	Cinsiyet	İnkübasyon Süresi (Gün)	Kanama	Fizik Muayene Bulgusu	Kan ve Kan Ürünü	Ribavirin	Prognoz
1	Haziran	59	Kadın	11	Yok	Normal	Verilmedi	Evet	Şifa
2	Haziran	33	Erkek	2	Epistaksis	Normal	2 ünite TS	Evet	Şifa
3	Eylül	17	Erkek	1	Yok	Orofarinkste hiperemi	Verilmedi	Hayır	Şifa
4	Temmuz	27	Erkek	3	Yok	Sol ayak sırtında peteşiler	Verilmedi	Hayır	Şifa
5	Ağustos	27	Erkek	7	Yok	Normal	Verilmedi	Hayır	Şifa
6	Ağustos	37	Kadın	5	Yok	Bacaklarda peteşiler	Verilmedi	Evet	Şifa
7	Ağustos	49	Kadın	6	Yok	Bacaklarda peteşiler	Verilmedi	Hayır	Şifa
8	Mayıs	21	Erkek	4	Yok	Normal	Verilmedi	Hayır	Şifa
9	Haziran	51	Kadın	7	Epistaksis, rektus abdominis kası içine kanama	Karın ve kollarda ekimozlar	4 ünite ES, 1 ünite TS, 6 ünite TDP, plazmaferez	Evet	Şifa
10	Temmuz	50	Erkek	Bilinmiyor	Epistaksis, hematemez, melena, hematoşezi	Her iki akciğerde bazal bölgelerde raller	3 ünite ES, 20 ünite TDP, 2 ünite TS, 8 ünite kriyopresipitat	Hayır	Eksitus
11	Temmuz	50	Kadın	5	Yok	Normal	Verilmedi	Hayır	Şifa
12	Ağustos	31	Erkek	3	Epistaksis	Kol ve gövde ön kısmında peteşiler	6 ünite TS	Evet	Şifa

TS: trombosit süspansiyonu, ES: eritrosit süspansiyonu, TDP: taze donmuş plazma.

Tablo 3. Hastaların Başvurdukları Sıradaki Laboratuvar Değerleri

Olgu No.	Hemoglobin (gr/dl)	Lökosit (/µl)	Nötrofil (/µl)	Lenfosit (/µl)	Trombosit (/µl)	AST (Ü/lt)	ALT (Ü/lt)	LDH (Ü/lt)	CK (Ü/lt)	PT (saniye)	aPTT (saniye)
1	11.1	1100	800	100	88 000	38	17	257	123	1.1	32.3
2	14.8	2100	900	1100	9000	1728	596	2419	2120	1.1	50.7
3	11.9	11 900	9700	1200	333 000	37	17	286	252	1	32.6
4	14.9	3780	3010	404	111 000	33	21	266	233	1.3	28
5	16.5	2640	1480	931	95 100	33	18	283	78	1.9	40.9
6	12.7	2400	1900	500	97 000	83	40	-	579	1.1	38.6
7	13.5	2300	1100	1000	133 000	53	35	357	94	0.9	31.9
8	16.2	1700	900	600	52 000	370	180	661	669	0.9	38.9
9	11.1	3200	1700	1300	13 000	378	139	1737	686	1	53
10	16	6200	3300	1900	187 000	83	122	370	261	1	25.3
11	13.2	3200	2100	400	16 000	3151	1648	-	-	1.3	44.1
12	15.8	1900	100	800	11 000	401	242	1363	-	1.2	55.6

AST: aspartat aminotransferaz, ALT: alanin aminotransferaz, LDH: laktat dehidrogenaz, CK: kreatin kinaz, PT: protrombin zamanı, aPTT: aktive parsiyel tromboplastin zamanı.

Tablo 4. Hastaların İzlendikleri Sıradaki En Düşük veya En Yüksek Laboratuvar Değerleri

Olgu No.	Hemoglobin (gr/dl) (en düşük)	Lökosit (/μl) (en düşük)	Nötrofil (/μl) (en düşük)	Lenfosit (/μl) (en düşük)	Trombosit (/μl) (en düşük)	AST (Ü/lt) (en yüksek)	ALT (Ü/lt) (en yüksek)	LDH (Ü/lt) (en yüksek)	CK (Ü/lt) (en yüksek)	PT (saniye) (en yüksek)	aPTT (saniye) (en yüksek)
1	10.8	1000	400	100	54 000	128	63	338	123	1.1	32.3
2	9.9	2700	560	1100	9000	6311	1542	7307	2120	1.1	56.6
3	11.6	8800	5300	3000	247 000	37	17	370	252	1.1	32.6
4	14.4	2250	1080	404	80 600	169	290	382	360	1.3	34.4
5	15.7	2290	752	931	95 100	43	57	283	78	1.9	40.9
6	11.7	1500	600	600	45 000	668	389	856	579	1.2	44.2
7	13.5	2300	1100	100	133 000	95	67	449	122	1	36.1
8	14.5	1700	900	600	47 000	589	405	781	669	1	38.9
9	5.5	2000	1000	800	11 000	1738	548	2950	686	6.9	65.9
10	7	3270	2170	448	16 200	17272	4019	24 290	5512	3.3	180
11	13.7	6200	2400	1900	16 000	83	122	370	70	1.0	25.3
12	10.8	1900	800	1000	5000	472	442	1494	-	1.2	55.6

AST: aspartat aminotransferaz, ALT: alanin aminotransferaz, LDH: laktat dehidrogenaz, CK: kreatin kinaz, PT: protrombin zamanı, aPTT: aktive parsiyel tromboplastin zamanı.

nünde kaybedildi. Toplam 3 ünite ES, 20 ünite TDP, 2 ünite TS ve 8 ünite kriyopresipitat replasmanı yapılan hastanın, CCHFV RNA yönünden yapılan *post mortem* PCR testi pozitif olarak sonuçlandı.

Kollarda ve gövde üst kısmında peteşiler olan 12. olguda trombosit sayısının replasmana karşın <10 000/μl olması ve burun kanamasının aralıklı olarak devam etmesi nedeniyle dirençli trombositopeni düşünüldü. Trombosit sayısı 4000/μl'e kadar düşen bu hastaya toplam 6 ünite TS ile birlikte kortikosteroid de verildi. Ribavirin tedavisi 10 güne tamamlanarak şifayla taburcu edildi.

İrdeleme

KKKA şiddetli bir klinik gidiş gösterebilen ve ölüm oranı yüksek olan viral hemorajik bir hastalıktır (9). KKKA, herhangi bir yaş grubuna özgü değildir. Ülkemizde erişkin yaş grubuna giren olgular, 16-76 yaş arasında geniş bir dağılım göstermektedir (10,11). Türkiye'de özellikle kırsal kesimde kadınların da tarım ve hayvancılıkla uğraşması nedeniyle, KKKA'nın her iki cinsiyette görülme oranı birbirine yakındır (1,12). Çalışmamızda olguların yaş aralığı 17-59, cinsiyet dağılımı %42 kadın, %58 erkek şeklindeydi ve bu bulgular literatürle uyumluydu.

KKKA sıklıkla mezbahada çalışanlarda, kırsal bölgede yaşayan ve hayvancılıkla uğraşanlarda görülmektedir. Ayrıca nozokomiyal infeksiyon olarak da görülebilmektedir (13). Hastanemizde nozokomiyal bulaşma saptanmadı. Tüm olgularımızın öyküsünde kırsal bölge ziyareti bulunmakla birlikte, kene teması 10 olguda vardı. Bir hastanın şikayetleri başlamadan iki gün öncesinde Kurban Bayramı nedeniyle gün boyunca kurban kesimi yaptığı ve o günün akşamında keneyi fark ederek eliyle çıkarmış olduğu öğrenildi. Hayvancılıkla uğraşan başka bir olguda hayvandan kene çıkarırken gözüne kan sıçraması sonucu bulaşma olmuştu.

Kırsal bölge hastalığı olarak da tanımlanan KKKA sıklıkla ilkbahar ve yaz aylarında görülmektedir (14). Sonbahar başında başvuran biri dışında olgularımız ilkbahar ve yaz mevsiminde görüldü.

İnkübasyon süresi, kene tarafından ısırılmayla virusun alınmasından sonra ortalama 1-3 gündür; bu süre en çok 9 gün olabilir. İnfekte kan, vücut sekresyonu ya da diğer dokulara direkt temas sonucu bulaşmada ise 5-6 gün, en fazla 13 gün olabilmektedir (15). Olgularımızın inkübasyon süresi 1-11 gün arasındaydı.

Göçmen kuşların kenelerin taşınmasında potansiyel rolleri olduğu bildirilmiştir (16,17). Konya'nın Beyşehir ve Akşehir gölleri, göçmen kuşların göç yolları üzerindedir ve bu nedenle bölge insanı KKKA bulaşması açısından risk altındadır. Olgularımızın 5 (%38)'i Beyşehir ve çevresinden, 1'i Akşehir'den, 1'i KKKA açısından ülkemizde endemik bir bölge olan Gümüşhane'den gelmişti.

KKKA'nın seyrinde, hastaların çoğu hastalık başladıktan sonraki 5-7 gün içerisinde hemorajik evreye girer. Kanamalar, deri ve mukozalardaki peteşilerden büyük hematomlara kadar geniş bir yelpazede seyredebilir. En fazla epistaksis, hematemez, melena, intraabdominal kanama, vaginal kanama, hematüri ve hemoptizi görülür (7). Dört hastanın ekstremitelerinde peteşiler, bir hastanın karın ve kollarında ekimozlar vardı. Dört hastada başvurdukları ya da izlendikleri sırada burun kanaması gelişti; bir hastada izlem sırasında rektus abdominis kası içinde hematom saptandı. Kene teması öyküsü olmayan, GİS kanaması ve hemoptizisi olan bir olgu hızlı bir seyir gösterdi ve yatışının üçüncü günü kaybedildi.

KKKA'da patogenezin temelinde mikrovasküler hasarla hemostazın bozulması yatmaktadır. Temel olarak, ölümün kanamaya bağlı olduğu düşünülse de, ölüm nedeni septik şok ve çoklu organ yetmezliğidir (6,18). Ateş, halsizlik, myalji, baş

ağrısı, bulantı, kusma, ishal, deri ve mukoza kanamaları hastalığın esas klinik özellikleridir. Laboratuvar bulguları olarak lökopeni, trombositopeni, AST, ALT, kreatin kinaz, LDH yükselmeleri, aPTT ve PT uzaması görülebilir (1,4,7,19).

KKKA ön tanısı olan hastada tanı, anti-CCHFV antikorlarının serolojik olarak gösterilmesiyle ya da kan ve doku numunelerinde CCHFV izolasyonuyla konulabilir. Antikorlar en hızlı olarak ELISA ile saptanabilmektedir. Anti-CCHFV IgM antikorları hastalığın 5-7. gününden itibaren, IgG antikorları ise hastalığın yaklaşık 10. gününden itibaren serumda belirlenebilir. IgM sınıfından antikorlar 4 ay kadar serumda kalabilirken, IgG antikorları serumda 5 yıla kadar tespit edilebilir. Hastalığın ilk 5 gününde kan ve dokulardan alınan örneklerden hücre kültürleri kullanılarak CCHFV izolasyonu da yapılabilir. Son zamanlarda PCR gibi moleküler tanı metodları başarıyla kullanılmaktadır (20). On hastamızda tanı PCR ile CCHFV RNA saptanarak konuldu; 2 hastada ELISA ile anti-CCHFV IgM pozitifliği saptandı. Ulusal referans laboratuvarının uyguladığı algoritma gereğince PCR ile CCHFV RNA pozitifliği saptanan olgularda ayrıca ELISA testi yapılmamıştı. Ülkemizde yapılan bir çalışmada 2008 yılında ulusal referans laboratuvarına gönderilen KKKA ön tanılı hasta örneklerine moleküler ve serolojik yöntemler uygulanmıştır. Şikayetlerin başlangıç tarihiyle örneklerin alınma tarihi arasındaki süre göz önüne alındığında, semptomların başlamasından sonraki ilk 5 günde hastaların CCHFV RT-PCR pozitifliği %83.4 olarak bulunmuşken; bu oranın sonraki 5 günde azalarak %67.5'e düştüğü, ELISA ile anti-CCHFV IgM antikorlarının saptanma oranınınsa arttığı (%95) saptanmıştır. Araştırmacılar bu sonuçlara göre, hastalığın 0-5. günlerinde RT-PCR ile CCHFV RNA pozitifliğini saptama olasılığının; 5. günden sonra ise ELISA ile anti-CCHFV IgM saptama olasılığının yüksek olduğunu belirtmişlerdir (21).

KKKA'nın tedavisinin temelinde antiviral ve destek tedavi yer almaktadır. Antiviral bir ilaç olan ribavirin oral ya da parenteral olarak verilebilmektedir. Yapılan çalışmalarda ribavirinin, virusa karşı *in vitro* etkinliği gösterilmiştir. Fareler üzerinde, ribavirinin karaciğerde virusun çoğalmasını inhibe ettiği ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (22). Ribavirinin *in vitro* inhibe edici konsantrasyonlarda makromoleküler sentezi ve sitokin cevabını azalttığı gösterilmiştir (23). Plasebo kontrollü randomize çalışmalar etik dışı olması nedeniyle yapılamamakta ve bu nedenle ribavirinin yararlı olduğu görüşü yapılan gözlemsel çalışmaların sonuçlarına dayanmaktadır (11,24-26). KKKA'da ribavirin özellikle vireminin olduğu başlangıç döneminde (ilk hafta) etkilidir (24,25). Hemorajik dönem ve sonrasında ribavirinin etkinliği tartışmalıdır. Çünkü hemorajik dönemde viremi sonlanmakta, aşırı sitokin salınımıyla immünolojik cevap devreye girmektedir. Beş hastamızın tedavisinde ribavirin kullanıldı. Ribavirin verilen hastalarımızda ribavirine bağlı yan etki görülmedi. Kene teması bilinmeyen ve vücudunda keneye rastlanmayıp ön tanıları sepsis veya KKKA olan bir hasta, ribavirin verilmeksizin antibakteriyel tedavisinin üçüncü gününde kaybedildi. Ribavirin tedavisi konusunda standard bir uygulamanın olmadığı hastanemizde, hastaları izleyen farklı hekimler ribavirine başlama kararını kendi bilgi ve deneyimlerine göre vermişlerdi.

KKKA tedavi ve prognozu açısından 1989'da Swanepoel ve arkadaşları (27) tarafından tanımlanan sonrasında ülkemizde Ergönül ve arkadaşları (28) tarafından 2006'da revize edilen ciddiyet skorlaması indeksi kullanılabilir. KKKA tedavisinde, erken dönemden sonra kortikosteroid kullanımının da yararlı olabileceğine ilişkin görüşler vardır (24). Ribavirin tedavisi altında dirençli trombositopenisi olan bir hastamıza tedavide kortikosteroid de verildi. KKKA patogenezinde proinflamatuar sitokin düzeyinde artma ve hemofagositoz gibi immün reaksiyonların rol oynaması tedavide kortikosteroidlerin kullanılabileceğini göstermektedir (29).

KKKA'da kan ürünleri ampirik olarak verilmeyip klinik ve laboratuvar değerlendirmelere göre uygulanabilir. ES, hematokrit düzeyini >%30 olarak tutacak şekilde verilmelidir. Trombosit sayısı, kanaması olan hastada <50 000/µl; kanama olmayan hastada <10 000/µl olduğunda, trombosit replasmanı (1-2 ünite/10 kg) yapılmalıdır. Her bir ünite TS ile trombosit sayısı 2000/µl artacağı; ancak devam eden disemine intravasküler koagülasyon nedeniyle trombosit yıkımı olduğundan bu artışın daha az olabileceği akılda tutulmalıdır (7). Hastalarımızda da trombosit sayısına göre gerek görüldükçe 1 hastaya 2 ünite TS, 1 hastaya 3 ünite TDP ve plazmaferez, 1 hastaya 20 ünite TDP, 2 ünite TS, 8 ünite kriyopresipitat, 1 hastaya 6 ünite TS replasmanı yapıldı.

KKKA hastası, hastanede kaldığı sürece izole edilmelidir. KKKA hastalarına müdahale eden veya izleyen sağlık personeli, girişimleri sırasında mutlaka eldiven, gözlük, maske ve önlük gibi koruyucu malzemeleri kullanmalıdır (30). Ülkemizde hastasını intübe eden bir hekime ve mekanik ventilasyon altındaki bir çocuğa resüsitasyon yapan bir hemşireye olmak üzere, iki sağlık personeline KKKA bulaştığı bildirilmiştir (31). KKKA bu şekilde damlacıklarla da bulaşabileceğinden standard önlemlere ek olarak; mutlaka N95 veya buna eşdeğer partikül koruyucu maske, göz koruması, iyi havalandırılmış ya da tek kişilik hava koruma önlemleri olan oda gibi damlacık izolasyonu önlemleri de alınmalıdır. Ayrıca aerosol oluşabilecek işlemlerin yapıldığı hasta odalarına giriş çıkışlar sınırlandırılmalıdır (32). Hastanemizde KKKA tanılı hastalar izole edilmiş olup o sırada tek kişilik oda bulunamadığı takdirde kohortlama yapılarak standard koruyucu önlemler alındı ve damlacık izolasyonu konusunda sağlık personeline eğitim verilerek bu önlemlere uyulması sağlandı. Ancak YBÜ'de yatan kanamalı hastanın kene teması olmayıp ön planda sepsis düşünüldüğünden ve o dönemde YBÜ'de müsait oda olmadığından hasta izole edilememişti. Hastayı intübe eden hekimin işlem sırasında cerrahi maske, eldiven ve önlük kullanarak işlem yapmış olmasına karşın, infeksiyonun bulaşmamış olması sevindiricidir.

Hastaların kan ya da vücut sıvılarıyla temasta bulunan kişiler 14 gün boyunca ateş, halsizlik, yaygın vücut ağrısı ve laboratuvar bulguları yönünden izlenmelidir. Temas sonrası profilaksi amacıyla ribavirin kullanımını öneren yayınlar varsa da bu uygulamanın etkinliği tartışmalıdır (30). Hastanemizde temas sonrası profilaksi amacıyla ribavirin kullanımı olmamıştır.

Sonuç olarak, KKKA olguları ülkemizin her yöresinde görülebilir. Konya'nın Beyşehir ilçesinde yer alan Beyşehir gölü, göçmen kuşların göç yolları üzerinde olduğundan, bölge insanı KKKA açısından risk altındadır. Bu nedenle, bölge insanına ve ayrıca nozokomiyal bulaşmayı engellemek için sağlık

çalışanlarına, KKKA, bulaşma yolları, korunma yöntemleri ve kenelerle ilgili eğitim verilmelidir. Ateş ve halsizliği olan, trombositopeni ve karaciğer enzimlerinde yükselme tespit edilen hastaların ayırıcı tanısında mutlaka KKKA da düşünülmelidir.

Çıkar Çatışması

Yazarlar, herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Kaynaklar

1. Ergönül Ö. Crimean-Congo haemorrhagic fever. *Lancet Infect Dis.* 2006; 6(4): 203-14. [CrossRef]
2. Virus Taxonomy: 2018b Release [İnternet]. Birmingham, AL: International Committee on Taxonomy of Viruses [erişim 21 Temmuz 2019]. https://talk.ictvonline.org/taxonomy/.
3. Hewson R, Chamberlain J, Mioulet V, *et al.* Crimean-Congo hemorrhagic fever virus: sequence analysis of the small RNA segments from a collection of viruses world wide. *Virus Res.* 2004; 102(2): 185-9. [CrossRef]
4. Ergönül Ö. Viral kanamalı ateşler. *In:* Willke TA, Söyletir G, Doğanay M, eds. *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi.* İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2008: 1251-65.
5. Bodur H, Akıncı E, Çolpan A, Erbay A, Eren S, Çevik MA. Kırım-Kongo hemorajik ateşi: iki olgu sunumu. *Klimik Derg.* 2004; 17(3): 214-5.
6. Peters CJ, Zaki SR. Overview of viral hemorrhagic fevers. *In:* Guerrant RL, Walker DH, Weller PF, ed. *Tropical Infectious Diseases: Principles, Pathogens, and Practice.* Philadelphia, PA: Churchill Livingstone, 2006: 726-33. [CrossRef]
7. Ergönül Ö. Kırım-Kongo kanamalı ateşi tedavisi ve ribavirin kullanımı. *Klimik Derg.* 2016; 29(1): 2-9. [CrossRef]
8. KKKA İstatistik Verileri [İnternet]. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Zoonotik ve Vektörel Hastalıklar Dairesi Başkanlığı [erişim 27 Nisan 2019]. https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/zoonotikvektorel-kkka/zoonotikvektorel-kkka-istatistik.
9. Simpson DI. Viral haemorrhagic fevers of man. *Bull World Health Organ.* 1978; 56(6): 819-32.
10. Öztürk B, Kuşçu F, Gürbüz Y, Gül S, Tütüncü EE, Şencan İ. Kliniğimizde 2006-2007 yılları arasında takip ettiğimiz 20 Kırım-Kongo kanamalı ateşi olgusunun değerlendirilmesi. *Klimik Derg.* 2008; 21(3): 93-6.
11. Ozkurt Z, Kiki I, Erol S, *et al.* Crimean-Congo hemorrhagic fever in Eastern Turkey: clinical features, risk factors and efficacy of ribavirin therapy. *J Infect.* 2006; 52(3): 207-15. [CrossRef]
12. Elaldı N. Kırım-Kongo hemorajik ateşi epidemiyolojisi. *Klimik Derg.* 2004; 17(3): 151-6.
13. Mehrabi-Tavana.A, Chinicar S, Mazaheri V. The seroepidemiological aspects of Crimean-Congo haemorrhagic fever in three health workers: a report from Iran. *Archives of Iranian Medicine.* 2002; 5(4): 255-8.
14. Yılmaz G, Buzgan T, Irmak H, *et al.* The epidemiology of Crimean-Congo hemorrhagic fever in Turkey, 2002-2007. *Int J Infect Dis.* 2009; 13(3): 380-6. [CrossRef]
15. Suleiman MN, Muscat-Baron JM, Harries JR, *et al.* Congo/Crimean haemorrhagic fever in Dubai. An outbreak at the Rashid hospital. *Lancet.* 1980; 2(8201): 939-41. [CrossRef]
16. Khan AS, Maupin GO, Rollin PE, *et al.* An outbreak of Crimean-Congo hemorrhagic fever in the United Arab Emirates, 1994-1995. *Am J Trop Med Hyg.* 1997; 57(5): 519-25. [CrossRef]
17. Rodriguez LL, Maupin GO, Ksiazek TG, *et al.* Molecular investigation of a multisource outbreak of Crimean-Congo hemorrhagic fever in the United Arab Emirates. *Am J Trop Med Hyg.* 1997; 57(5): 512-8. [CrossRef]
18. Bray M. Comparative pathogenesis of Crimean-Congo hemorrhagic fever and Ebola hemorrhagic fever. *In:* Ergonul O, Whitehouse CA, eds. *Crimean-Congo Hemorrhagic Fever: A Global Perspective.* Dordrecht, NL: Springer, 2007: 221-31. [CrossRef]
19. McKee KT, Khan AS. Hemorrhagic fever viruses belonging to the families Arenaviridae, Filoviridae, and Bunyaviridae. *In:* Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR, eds. *Infectious Diseases.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004: 2133-48.
20. Ergünay K. Kırım-Kongo hemorajik ateşi etkeninin virolojisi. *In: XXXI. Türk Mikrobiyoloji Kongresi* (19-23 Eylül 2004, Kuşadası, Aydın) *Kitabı.* İstanbul: Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti & Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği, 2004: 208-9.
21. Uyar Y, Çarhan A, Albayrak N, Altaş AB. 2008 yılı Kırım-Kongo kanamalı ateşi olgularının laboratuvar tanısında PCR ve ELISA-IgM sonuçlarının irdelenmesi. *Mikrobiyol Bül.* 2010; 44(1): 57-64.
22. Tignor GH, Hanham CA. Ribavirin efficacy in an in vivo model of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus (CCHF) infection. *Antiviral Res.* 1993; 22(4): 309-25. [CrossRef]
23. Heagy W, Crumpacker C, Lopez PA, Finberg RW. Inhibition of immune functions by antiviral drugs. *J Clin Invest.* 1991; 87(6): 1916-24. [CrossRef]
24. Dokuzoguz B, Celikbas AK, Gök SE, Baykam N, Eroglu MN, Ergönül Ö. Severity scoring index for Crimean-Congo hemorrhagic fever and the impact of ribavirin and corticosteroids on fatality. *Clin Infect Dis.* 2013; 57(9): 1270-4. [CrossRef]
25. Ergonul O. Treatment of Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Antiviral Res.* 2008; 78(1): 125-31. [CrossRef]
26. Fisher-Hoch SP, Khan JA, Rehman S, Mirza S, Khurshid M, McCormick JB. Crimean Congo-haemorrhagic fever treated with oral ribavirin. *Lancet.* 1995; 346(8973): 472-5. [CrossRef]
27. Swanepoel R, Gill DE, Shepherd AJ, Leman PA, Mynhardt JH, Harvey S. The clinical pathology of Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Rev Infect Dis.* 1989; 11(Suppl. 4): S794-800. [CrossRef]
28. Ergonul O, Celikbas A, Baykam N, Eren S, Dokuzoguz B. Analysis of risk-factors among patients with Crimean-Congo haemorrhagic fever virus infection: severity criteria revisited. *Clin Microbiol Infect.* 2006; 12(6): 551-4. [CrossRef]
29. Duru F, Fışgın T. Hematological aspects of Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Turk J Haematol.* 2009; 26(4): 161-6.
30. Ser Ö, Çetin H. Kırım Kongo kanamali ateşi'nin güncel durumu. *TAF Prev Med Bull.* 2016; 15(1): 58-68. [CrossRef]
31. Celikbas AK, Dokuzoguz B, Baykam N, *et al.* Crimean-Congo hemorrhagic fever among health care workers, Turkey. *Emerg Infect Dis.* 2014; 20(3): 477-9. [CrossRef]
32. Atkinson J, Chartier Y, Pessoa-Silva CL, Jensen P, Li Y, Seto WH, eds. *Natural Ventilation for Infection Control in Health-Care Settings.* Geneva: World Health Organization, 2009.